

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang tanaman Beluntas (*Pluchea Indica*)

2.1.1 Tinjauan Umum

Beluntas adalah suatu tanaman obat tradisional Indonesia. Tanaman ini memiliki habitat perdu dengan tinggi 1-1,5 m. Batangnya berkayu, bulat, tegak, bercabang, bila masih muda berwarna ungu setelah tua putih kotor. Daunnya tunggal, berbentuk bulat telur, tepi rata, ujung runcing, pangkal tumpul, berbulu halus, panjang 3,8-6,4 cm, lebar 2-4 cm, pertulangan menyirip, warna hijau muda hingga hijau. Bunganya majemuk, mahkota lepas, putik bentuk jarum, panjang $\pm$ 6 mm, berwarna hitam kecoklatan, kepala sari berwarna ungu, memiliki dua kepala putik yang berwarna putih atau putih kekuningan. Akar beluntas merupakan akar tunggang dan bercabang (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991). Kedudukan taksonomi tumbuhan beluntas (Purnomo, 2001) sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Asterales

Famili : Asteraceae

Genus : *Pluchea*

Spesies : *Pluchea indica* Less



Gambar 2.1 Daun beluntas (Eddy, 2013)

2.1.2 Nama lain *Plucea indica* Less

Di berbagai daerah di Indonesia beluntas dikenal dengan nama beluntas (Sumatra), baruntas (Sunda), luntas (Jawa Tengah), baluntas (Madura), lamutasa (Makasar). Sedangkan di luar Indonesia beluntas dikenal dengan nama lenabou (Timor), beluntas (Malaysia), beluntas (Singapura), dan khlu (Thailand) (Heyne, 1987). Beluntas umumnya tumbuhan liar di daerah kering pada tanah yang keras dan berbatu, atau ditanam sebagai tanaman pagar. Tumbuhan ini memerlukan cukup cahaya matahari atau sedikit naungan. Banyak ditemukan di daerah pantai dekat laut ketinggian 1.00 meter dpl. (Dalimartha, 1999).

2.1.3 Kandungan Kimia Beluntas (*Pluchea indica* L.)

Daun beluntas memiliki kandungan kimia antara lain alkaloid, flavonoid, polifenol, tanin, monoterpen, sterol dan kuinon. Kandungan flavonoid di dalam daun beluntas membuat daun ini memiliki aktivitas antibakteri.

Kandungan senyawa fenolnya berguna untuk mengganggu pertumbuhan bakteri bakteri (Widyawati, 2014)

a. Alkaloid

Alkaloid dari tanaman kebanyakan merupakan senyawa amina tersier dan yang lainnya terdiri dari nitrogen primer, sekunder, dan quartener. Semua alkaloid mengandung paling sedikit satu atom nitrogen yang biasanya bersifat basa dan sebagian besar atom nitrogen ini merupakan cincin aromatis.

Mekanisme kerja alkaloid sebagai anti bakteri adalah dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Robinson, 1995)

b. Flavonoid

Flavonoid adalah salah satu grup dari polifenol alami yang terdiri dari 3000 struktur yang mempunyai inti flavon C-15 yang sama yaitu dua cincin benzene (A dan B) yang berikatan dengan oksigen. Senyawa flavonoid diduga mekanisme kerjanya adalah mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membran sel

bakteri tanpa dapat diperbaiki lagi (Karou, 2010).

Senyawa polifenol berikatan dengan protein melalui ikatan hidrogen sehingga mengakibatkan struktur protein menjadi rusak. Dimana sebagian besar struktur dinding sel dan membran sitoplasma bakteri mengandung protein dan lemak. Ketidakstabilan pada dinding sel dan membran sitoplasma bakteri menyebabkan fungsi permeabilitas selektif, fungsi pengangkutan aktif, pengendalian susunan protein dari sel bakteri menjadi terganggu, yang akan berakibat pada lolosnya makromolekul, dan ion dari sel. Sehingga sel bakteri menjadi kehilangan bentuknya, dan terjadilah lisis (Susanti, 2006).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Turkmen *et al*, polifenol menunjukkan kemampuannya dalam membunuh bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus cereus* (Turkmen *et al.*, 2009).

c. Tanin

Tanin merupakan senyawa fenolik yang larut dalam air, dengan berat molekul antara 500-3000 kDa dapat mengendapkan protein dari larutan. Tanin memiliki aktivitas antibakteri dengan cara merusak membran sitoplasma bakteri. Senyawa astringen tanin dapat menginduksi pembentukan kompleks dengan enzim atau substrat mikroba dan pembentukan suatu kompleks ikatan tannin dengan ion logam yang dapat menambah daya toksisitas tanin terhadap bakteri (Gunawan, 2007). Akibat terganggunya permeabilitas sel, maka sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup sehingga pertumbuhannya terhambat atau bahkan mati (Funatogawa *et al.*, 2004)

d. Saponin

Saponin merupakan suatu glikosida yang ada pada tanaman yang memberikan rasa pahit. Sumber utamanya adalah biji-bijian. Saponin larut dalam air tetapi tidak larut dalam eter. Saponin *triterpenoid* merupakan jenis yang utama, sedangkan saponin steroid merupakan jenis yang umum.

Saponin diketahui mempunyai efek sebagai antibakteri, menghambat jamur, dan melindungi tanaman dari serangan serangga. Saponin mempunyai sifat sebagai antioksidan, antivirus, anti karsinogenik, menghambat pertumbuhan kanker kolon, dapat menurunkan tingkat absorpsi kolesterol, dan meningkatkan ekskresi, sehingga secara langsung dapat mengurangi kolesterol yang masuk ke dalam tubuh. Mekanisme saponin sebagai antibaktero adalah terjadinya ikatan antara saponin dengan sterol (protein bakteri) pada permukaan membran sel bakteri sehingga merusak membran plasma, sel lisis dan mati (Suparjo., 2008).

2.1.4 Macam macam proses ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan zat dan bahan padat maupun cair dengan bantuan pelarut. Pelarut yang digunakan harus dapat mengekstrak substansi yang diinginkan tanpa melarutkan material lainnya ekstraksi menggunakan pelarut didasarkan pada kelarutan komponen terhadap komponen lain dalam campuran. Salah satu teknik ekstraksi adalah menggunakan air untuk mengambil pigmen alami dari tumbuhan. Terdapat beberapa faktor yang

mempengaruhi laju ekstraksi suatu bahan atau zat, yaitu : (1) Tipe persiapan sampel; (2) Waktu ekstraksi; (3) Kuantitas pelarut; (4) Suhu pelarut; dan (5) Tipe pelarut (Luthana, 2012)

Pemilihan larutan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor. Larutan penyari yang baik harus memenuhi kriteria yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, tidak mempengaruhi zat berkhasiat. Larutan pengekstraksi yang digunakan disesuaikan dengan kepolaran senyawa yang diinginkan.

Etanol adalah sejenis cairan yang mudah menguap, mudah terbakar, tak berwarna, dan merupakan alkohol yang paling sering digunakan dalam kehidupan sehari-hari. Etanol banyak digunakan sebagai pelarut berbagai bahan kimia (Lifton, 2012).

2.1.4.1 Prinsip Maserasi

Maserasi merupakan cara penyarian sederhana yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari selama beberapa hari pada temperatur kamar dan terlindung dari cahaya dengan pelarut etanol 96%. Metode maserasi yang digunakan untuk menyari simplisia yang mengandung komponen kimia yang mudah larut, tidak mengandung benzoin, tiraks, dan lilin. Keuntungan dari metode ini adalah peralatannya sederhana. Kerugian dari metode ini adalah waktu yang diperlukan untuk mengekstraksi sampel cukup lama, cairan penyari

yang digunakan lebih banyak, tidak banyak digunakan untuk bahan-bahan yang mempunyai tekstur keras seperti benzoin, tiraks, dan lilin (Luthana, 2013).

2.1.4.2 Prinsip Soxhletasi

Soxhletasi merupakan penyarian simplisia secara berkesinambungan, cairan penyari dipanaskan sehingga menguap, uap cairan penyari terkondensasi menjadi molekul-molekul air oleh pendingin balik dan turun menyari simplisia dalam klongsong dan selanjutnya masuk kembali ke dalam labu alas buat setelah melewati pipa sifon (Luthana, 2013).

2.1.4.3 Prinsip Perkolasi

Perkolasi adalah cara penyarian dengan mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Keuntungan metode ini adalah tidak memerlukan langkah tambahan yaitu sampel padat telah terpisah dari ekstrak. Kerugiannya adalah kontak antara sampel padat tidak merata atau terbatas dibandingkan dengan metode refluks dan pelarut menjadi dingin selama proses perkolasi sehingga tidak melarutkan komponen secara efisien (Luthana, 2013).

2.2 Tinjauan Umum *Salmonella* Typhi

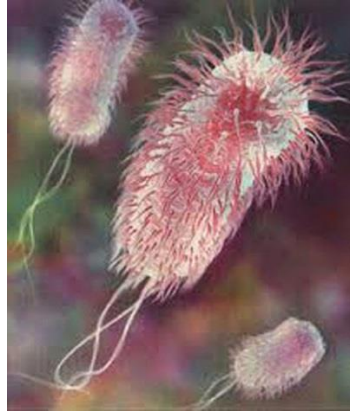
Genus *Salmonella* terdiri atas kelompok mikroorganisme yang secara biokimiawi dan serologis beragam. Disamping manusia, *Salmonella* dapat menginfeksi banyak macam binatang dan mampu menginvasi jaringan luar usus, menyebabkan demam enterik dengan bentuk yang terberat adalah demam tifoid (Dzen *et al.*, 2010).

2.2.1 Taksonomi *Salmonella* Typhi

Taksonomi *Salmonella* Typhi adalah sebagai berikut (Todar, 2012)

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Proteobacteria
Class	: Gamma Proteobacteria
Order	: Enterobacteriales
Familia	: Enterobacteriaceae
Genus	: <i>Salmonella</i>
Spesies	: <i>Salmonella enterica</i> subspecies <i>enteric</i> serotipe Typhi atau <i>Salmonella</i> Typhi

2.2.2 Morfologi dan struktur



Gambar 2.2 Sel batang dan flagella dari *Salmonella* Typhi (Volker Brinkmann, 2011)

Salmonella Typhi termasuk *Enterobacteriaceae* (kuman enterik batang Gram negatif) yang bersifat anaerob fakultatif atau aerob, tak berspora dan intraseluler fakultatif. Panjang salmonella bervariasi, sebagian besar isolat motil dengan flagel peritrika (*peritrichous flagella*). *Salmonella* mudah tumbuh pada medium sederhana, tetapi hampir tidak pernah memfermentasikan laktosa atau sukrosa (Jawetz *et al.*, 2012).

Struktur sel salmonella terdiri dari:

2.2.2.1. Kapsul

Kapsul merupakan suatu lapisan tipis, berada diluar dinding sel dan secara kimiawi tersusun atas polisakarida, polipeptida, atau kedua-duanya. Kapsul dapat melindungi bakteri dari proses fagositosis. Kapsul juga menentukan derajat keganasan atau

virulensi bakteri, artinya bakteri yang mempunyai kapsul lebih virulen dibandingkan yang tidak memiliki kapsul. Selain itu kapsul juga bersifat antigenik (Dzen *et al.*, 2010).

2.2.2.2. Dinding sel

Dinding sel adalah struktur bakteri yang berfungsi untuk mempertahankan bentuk bakteri. Secara kimiawi, dinding sel bakteri terdiri atas *peptidoglikan* yang tersusun dari *N-asetil glukosamin* dan *N-asetil asam muramat*. Pada *Salmonella Typhi* kandungan *peptidoglikan* pada dinding selnya lebih sedikit, oleh karenanya bakteri Gram negatif lebih peka terhadap pengaruh mekanik. Selain peptidoglikan, dinding sel Gram negatif juga mengandung lipopolisakarida, fosfolipid, lipoprotein yang berperan dalam proses masuknya bahan-bahan dari luar sel ke dalam sel serta menentukan sifat pewarnaan cara gram (Jawetz *et al.*, 2010).

Dinding sel tidak bersifat permeabel terhadap garam dan senyawa tertentu dengan berat molekul rendah. Secara normal konsentrasi garam dan gula yang menentukan tekanan osmotik di dalam sel lebih tinggi daripada di luar sel. Apabila tekanan osmotik di luar sel naik, air dalam sel akan mengalir keluar, protoplasma mengalami pengkerutan, dan membran akan terlepas dari dinding sel sehingga cairan yang berada di dalam sel akan keluar (*plasmolisis*) Dinding sel *Salmonella* dapat dirusak oleh antimikroba yang bekerja pada dinding sel misalnya Sefalosforin (Dzen *et al.*, 2010).

2.2.2.3. Membran sitoplasma

Membran sitoplasma adalah lapisan tipis yang terletak disebelah dalam dinding sel, tersusun oleh 60 % protein dan 40 % lipid yang umumnya berupa fosfolipid. Pada *Salmonella Typhi* Membran sitoplasma merupakan barier yang fungsinya mengatur keluar masuknya bahan-bahan dari dalam sel atau dari luar sel dan hanya bahan-bahan tertentu saja dapat melewatinya. Sifat tersebut dinamakan semipermeabilitas membran sitoplasma (Jawetz *et al.*, 2012).

Gangguan pada membran sel akan menghambat fungsi normalnya sehingga menyebabkan ketidakmampuan sel untuk tumbuh dan menyebabkan kematian sel bakteri (Jawetz *et al.*, 2012).

2.2.2.4. Sitoplasma

Sitoplasma bakteri merupakan suspensi zat-zat organik dan anorganik di dalam larutan yang kental. Sitoplasma mengandung ribosom, mesosom, benda-benda inklusi dan vakuola. Ribosom berfungsi untuk sintesis protein. (Jawetz *et al.*, 2012).

2.2.2.5. Mesosom

Invaginasi (lekukan) membrane plasma yang relative besar, biasanya bentuknya tak menentu, disebut mesosom. Invaginasi ini menyediakan perluasan permukaan membrane yang berguna sebagai tempat kegiatan enzim yang terlibat dalam pernapasan dan pengangkutan (Volk and Wheller, 1993).

2.2.2.6. Inti sel

Sel bakteri tidak mempunyai pembungkus inti yang sebenarnya. Didalam inti, terdapat kromosom sebagai pusat informasi genetik yang mengatur semua kegiatan dari bakteri tersebut, termasuk metabolisme maupun yang menentukan sifat resistensi terhadap suatu anti mikroba (Jawetz *et al.*, 2012).

2.2.2.7. Flagella

Flagella merupakan filamen tipis menyerupai rambut yang panjang berpangkal pada membrane sitoplasma dan menembus dinding sel. Strukturnya kompleks tersusun atas bermacam-macam protein termasuk flagelin yang membuat flagela berbentuk seperti tabung cambuk dan protein kompleks yang memanjangkan dinding sel dan membran sel untuk membentuk motor yang menyebabkan flagela berotasi. Flagela berbentuk seperti cambuk. Flagela digunakan bakteri sebagai alat gerak. *Salmonella* mempunyai tipe *peritnchous flagella* yaitu flagellanya terdapat diseluruh permukaan bakteri (Jawetz *et al.*, 2012).

2.2.2.8. Pili (Fimbrie)

Pili atau fimbriae adalah struktur tambahan yang melekat pada permukaan dinding sel tetapi lebih pendek dari flagella serta lebih halus. Pili tersusun dari protein yang disebut pili dan biasanya dimiliki oleh bakteri gram negatif. Pili yang berfungsi sebagai alat untuk menempelkan dirinya pada sel hospes disebut *colonizing factor*. Selain itu, ada pili yang berperan di dalam proses pemindahan materi genetic dari salah satu bakteri ke bakteri yang lain, disebut *sex pili* (Dzen *et al.*, 2010).

2.2.3 Metabolisme Bakteri

Seperti halnya makhluk hidup yang lebih tinggi tingkatnya, untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya, bakteri mengadakan penggantian atau pembaharuan bagian-bagian sel yang menyusunnya, mengadakan pertumbuhan dan perkembangbiakan (Volk and Wheller, 1993).

Energi yang diperlukan untuk tumbuh, berkembang biak dan penggantian sel yang menyusunnya diperoleh dari bahan-bahan yang ada di sekelilingnya. Semua kegiatan yang terjadi setelah masuknya bahan makanan ke dalam sel disebut metabolisme (Jawetz *et al.*, 2012).

Sistem enzim yang ikut berperan dan mempengaruhi jalannya reaksi biokimiawi tersebut sangat kompleks dan tiap enzim hanya mempengaruhi satu macam reaksi spesifik, misalnya enzim yang berperan pada metabolisme protein tidak dapat mempengaruhi atau berperan pada metabolisme karbohidrat ataupun lemak (Dzen *et al.*, 2010).

2.2.4 Struktur Antigen

Antigen O (antigen somatik) dan H (antigen flagela) adalah antigen utama yang digunakan untuk penggolongan *Salmonella*. Antigen O mirip dengan antigen O dari *Enterobacteriaceae* yang lain, tetapi antigen H berbeda karena adanya mekanisme *diphase*. Antigen H dapat muncul sebagai salah satu atau dua dari fase *antigenic major* yaitu fase-1 yang merupakan fase spesifik atau

fase 2 yang merupakan fase non spesifik. Antigen H fase 1 dimiliki oleh hanya beberapa organisme, dan bereaksi hanya dengan antisera homolog, sedangkan antigen H fase 2 dimiliki oleh banyak organisme dan bereaksi dengan antisera heterolog. Antigen K (antigen kapsuler) peranannya sangat kecil didalam klasifikasi, tetapi mempunyai kepentingan pathogenesis (Dzen *et al.*, 2010).

2.2.5 Daya Tahan

Kuman mati pada suhu 56° C dan pada kondisi kering. Dalam air bisa tahan selama 4 minggu. Hidup subur pada medium yang mengandung garam empedu, tahan terhadap zat warna hijau brilian dan senyawa natrium tetrasetat, dan natrium deoksikolat. Senyawa-senyawa ini menghambat pertumbuhan koliform sehingga senyawa-senyawa tersebut dapat digunakan di dalam media untuk isolasi kuman *Salmonella* dan feses (Jawetz *et al.*, 2012).

2.2.6 Patogenitas

Salmonella adalah organisme yang kompleks yang memproduksi berbagai faktor virulensi, termasuk antigen permukaan (*surface antigen*), faktor-faktor yang berperan pada invasi, endotoksin, sitotoksin, dan enterotoksin. Peranan masing-masing faktor dalam patogenesis infeksi *Salmonella* bervariasi, tergantung serotipe yang menyebabkan infeksi dan sistem hospesnya, karena *Salmonella* dapat menimbulkan sindroma yang berbeda pada hospes yang

lain. Namun demikian, banyak serotipe yang memiliki hospes spesifik. Misalnya, *Salmonella* Typhimurium menyebabkan sindroma yang mirip dengan demam *tifoid* pada hospes alamiah mencit, tetapi pada manusia hanya menimbulkan gastroenteritis yang sembuh spontan. *Salmonella* Typhi terbatas menimbulkan penyakit pada manusia, sedangkan pada hewan tidak menimbulkan penyakit bila diberikan melalui *oral* (Jawetz *et al.*, 2012).

Salmonella Typhi bersifat infeksius untuk manusia. Organisme ini hampir selalu masuk rute *oral*, biasanya bersama makanan atau minuman yang terkontaminasi. Dosis infeksi *Salmonella* rata-rata untuk menimbulkan infeksi klinis atau subklinis pada manusia adalah 10^5 - 10^8 sel. Beberapa faktor hospes yang menimbulkan resistansi terhadap infeksi *salmonella* adalah keasaman lambung, flora mikrobial usus, dan kekebalan usus. *Salmonella* yang tertelan mencapai usus halus, masuk kedalam aliran limfatik dan kemudian masuk ke aliran darah. Organisme ini dibawa oleh darah ke berbagai organ termasuk usus. *Salmonella* bermultiplikasi di jaringan limfoid usus dan di ekskresikan di dalam feses. Lesi utama adalah hiperplasia dan nekrosis jaringan limfoid (misal, *Peyer's patch*), hepatitis, nekrosis fokal di hati, serta inflamasi pada kandung empedu, periosteum, paru, dan organ lainnya (Jawetz *et al.*, 2012).

2.2.7 Manifestasi infeksi *Salmonella* Typhi

Jumlah organisme dalam makanan dan minuman yang termakan penting untuk menentukan *infection rate* dari bakteri ini. Masa tunas demam tifoid berlangsung antara 10-14 hari. Gejala klinis yang timbul sangat bervariasi dari ringan sampai yang berat, dari asimtomatik hingga gambaran penyakit yang khas disertai komplikasi hingga kematian.

Pada minggu pertama organisme mengadakan penetrasi kedalam dinding usus dan menginfeksi sistem limfatik regional. Sebagian organisme masuk kedalam aliran darah dan menginfeksi sistem retikuloendotelial yang lain. Pada kedua tempat ini, bakteri akan dimakan oleh sel-sel monosit tetapi tidak terbunuh, bahkan masih bisa mengadakan multiplikasi di dalam sel monosit tersebut. Pada periode ini gejala klinisnya adalah demam, nyeri kepala, pusing, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, perasaan tidak enak di perut, dan epistaksis. Pada pemeriksaan fisik hanya didapatkan suhu badan meningkat. Sifat demam adalah meningkat perlahan-lahan dan terutama pada sore hari hingga malam hari (Dzen *et al.*, 2010).

Pada minggu kedua, bakteri masuk lagi kedalam aliran darah, menyebabkan bakterimia yang kedua. Terjadi infeksi pada saluran empedu dan organ-organ lain. Gejala-gejala menjadi lebih jelas berupa demam tinggi 40°C, brakikardia relatif (peningkatan suhu 1°C tidak diikuti peningkatan denyut nadi 8 kali permenit), lidah yang berselaput (kotor di tengah, tepi dan ujung merah serta

tremor), hepatomegali, splenomegali, meteroismus, gangguan mental berupa somnolen, stupor, koma, delirium, atau psikosis (Widodo, 2006).

2.3 Tinjauan Umum Zat Antibakteri

Secara umum, antibakteri sebaiknya mempunyai sifat-sifat sebagai berikut :

- Menghambat atau membunuh patogen tanpa merusak hospes.
- Bersifat bakterisidal dan bukan bakteriostatik.
- Tidak menyebabkan resistensi pada kuman.
- Berspektrum luas.
- Tidak bersifat alergenik atau tidak menimbulkan efek samping bila digunakan dalam jangka waktu lama.
- Tetap aktif dalam plasma, cairan tubuh, atau eksudat.
- Larut di dalam air dan stabil.

Kadar bakterisidal di dalam tubuh cepat tercapai dan bertahan untuk waktu yang lama (Dzen *et al.*, 2010).

2.3.1 Mekanisme kerja antibakteri

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibakteri dibagi lima kelompok: (a) yang menghambat metabolisme sel bakteri; (b) yang menghambat sintesis dinding sel bakteri; (c) yang menghambat permeabilitas membran sel bakteri; (d) yang

menghambat sintesis protein bakteri; (e) yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel bakteri (Setiabudy, 2007).

2.3.1.1 Antibakteri yang menghambat metabolisme sel bakteri

Bakteri membutuhkan asam folat untuk kelangsungan hidupnya. Berbeda dengan mamalia yang mendapatkan asam folat dari luar, kuman patogen harus mensintesis sendiri asam folat dari asam para amino benzoat (PABA) untuk kebutuhan hidupnya. Apabila antibiotik menang bersaing dengan PABA untuk diikutsertakan dalam pembentukan asam folat, maka terbentuk analog asam folat yang nonfungsional. Akibatnya, kehidupan bakteri akan terganggu (Setiabudy, 2007).

2.3.1.2 Antibakteri yang menghambat sintesis dinding sel bakteri

Bakteri mempunyai lapisan luar yang rigid, yakni dinding sel yang berfungsi untuk mempertahankan bentuk mikroorganisme dan pelindung sel bakteri, yang mempunyai tekanan osmotik internal yang tinggi. Trauma pada dinding sel (misalnya oleh *lisozim*) atau penghambatan pembentukannya, menimbulkan lisis pada sel (Jawetz *et al.*, 2012).

2.3.1.3. Antibakteri yang menghambat permeabilitas membran sel bakteri

Sitoplasma semua sel hidup dibatasi oleh membran sitoplasma, yang berperan sebagai barier permeabilitas selektif, membawa fungsi transpor aktif dan kemudian mengontrol komposisi internal sel. Jika fungsi integritas membran sitoplasma dirusak, makro molekul dan ion keluar dari sel, kemudian sel rusak

atau terjadi kematian. Membran sitoplasma bakteri dan fungi mempunyai struktur berbeda dibanding sel binatang dan dapat dengan mudah dikacaukan oleh agen tertentu (Jawetz *et al.*, 2012).

2.3.1.4 Antibakteri yang menghambat sintesis protein sel bakteri

Untuk kehidupannya, sel bakteri perlu mensintesis berbagai protein. Sintesis protein berlangsung di ribosom, dengan bantuan mRNA dan tRNA. Pada bakteri, ribosom terdiri atas dua sub unit, yang berdasarkan konstanta sedimentasi dinyatakan sebagai ribosom 30S dan 50S. Untuk berfungsi pada sintesis protein, kedua komponen ini akan bersatu pada pangkal rantai mRNA menjadi ribosom 70S (Setiabudy, 2007). Cara kerja antibiotik dalam menghambat sintesis protein adalah melalui ikatan dengan ribosom 30S atau 50S (Jawetz *et al.*, 2012).

2.3.1.5. Antibakteri yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel bakteri

Antibakteri ini bekerja dengan cara menghambat sintesis mRNA pada proses transkripsi atau menghambat replikasi DNA pada proses pembelahan sel (Dzen *et al.*, 2010).

2.3.2 Pengobatan infeksi *Salmonella* Typhi (Demam Tifoid)

Terapi antibiotik untuk infeksi *Salmonella* lini pertama adalah dengan menggunakan ampicillin, trimetoprim-sulfametoksazol, atau sefalosporin generasi-3 (Hawkey *et al.*, 2009) selain itu, chloramphenicol juga merupakan obat pilihan untuk demam tifoid. Chloramphenicol diberikan secara per oral atau secara IV 25

mg/kg sampai 14-21 hari (fauci *et al.*, 2008). Pada saat ini mulai muncul strain yang resisten terhadap kloramfenikol, ampicillin, dan trimetropim-sulfametoxazol atau dikenal sebagai MDR-Typhi (Moehartono *et al.*, 2012). Pengobatan antibiotik untuk MDR-Typhi menggunakan golongan fluoroquinolon, extended spectrum cephalosporin dan azithromycin (Mastroeni *et al.*, 2006). Beberapa penderita karier kronik dapat diobati hanya dengan menggunakan antibiotik ampicillin yang dikombinasikan dengan probenecid atau dengan menggunakan ciprofloxacin (Domino, 2007). Dan menurut (WHO, 2015) merekomendasikan untuk menggunakan Deksametason atau steroid namun dalam Journal of medicine (2006) tidak mengacu pada steroid sama sekali

2.3.3 *Salmonella* terhadap resistensi dengan beberapa antibiotik

Resistensi terhadap banyak obat yang ditransmisikan secara genetik oleh plasmid berbagai bakteri enterik merupakan masalah pada infeksi *Salmonella*. Uji sensitivitas merupakan pemeriksaan penunjang yang penting untuk memilih antibiotik yang sesuai (Brooks *et al.*, 2007)

Multidrug- Resistant Typhoid Fever (MDRT) didefinisikan sebagai demam tifoid yang disebabkan oleh strain *Salmonella* Typhi yang resisten terhadap semua terapi lini pertama yaitu chloramphenicol, ampicillin, dan co-trimoxazole. Dan sebagian besar kasus ditemukan diantara wisatawan yang kembali dari daerah yang telah menjadi endemik terhadap MDR strain *Salmonella* Typhi (Zaki, 2011)

Mekanisme resistensi yang berkembang pada *Salmonella* Typhi terbagi menjadi 2 jalur mekanisme. Mekanisme yang pertama diperantarai oleh plasmid bakteri (Plasmid-mediated mechanism). Plasmid merupakan potongan replikasi DNA yang mengandung ekstra kromosom dan dapat membawa serta mentransferkan gen resistensi multiple dari satu bakteri ke bakteri lainnya. Plasmid dari kelompok ketidakcocokan (inc)HI1 merupakan vektor penting resistensi antibiotik pada salmonella Typhi. Mekanisme yang kedua yaitu diperantarai oleh kromosom DNA (Chromosomal DNA-mediated mechanism). Pada proses tersebut terjadi mutasi pada region DNA yang mengkode DNA-gyrase sehingga mengakibatkan gangguan pada proses masuknya antibakteri ke dalam sel karena terjadi perubahan dan fungsi dari sel target dari antibakteri terganggu. Sehingga kerja antibakteri pada sel sasaran dalam menghambat pertumbuhan bakteri juga tidak efektif. Namun, mekanisme lain seperti penurunan permeabilitas dan penghabisan aktif agen antibakteri juga mungkin terlibat (Zaki, 2011).

2.4 Uji Kepekaan terhadap Antibakteri (*invitro*)

Uji kepekaan bakteri terhadap obat-obatan secara *invitro* bertujuan untuk mengetahui obat antimikroba yang masih dapat digunakan untuk mengatasi infeksi oleh mikroba tersebut. Uji kepekaan terhadap obat antimikroba pada dasarnya dapat dilakukan melalui dua cara yaitu metode dilusi dan metode difusi cakram.

2.4.1 Metode Dilusi Tabung

Cara ini digunakan untuk menentukan KHM (Kadar Hambat Minimal) dan KBM (Kadar Bunuh Minimal) dari obat antibakteri. Prinsip dari metode dilusi yaitu: menggunakan satu seri tabung reaksi yang diisi media cair dan sejumlah tertentu sel bakteri yang diuji. Kemudian masing-masing tabung diisi dengan antibakteri yang telah diencerkan secara serial. Selanjutnya, seri tabung diinkubasikan pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan diamati terjadinya kekeruhan pada tabung. Konsentrasi terendah antibakteri pada tabung yang ditunjukkan dengan hasil biakan yang mulai tampak jernih (tidak ada pertumbuhan bakteri) adalah KHM dari antibakteri. Selanjutnya biakan dari semua tabung yang jernih diinokulasikan pada media agar padat, diinkubasikan dan keesokan harinya diamati ada tidaknya koloni bakteri yang tumbuh. Konsentrasi terendah antibakteri pada biakan padat yang ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan koloni mikroba adalah KBM dari mikroba terhadap bakteri uji. (Dzen *et al.*, 2010)

2.4.2 Metode Dilusi agar

Tes ini dikerjakan dengan menggunakan metode dilusi agar (agar dilution test). Larutan antibakteri yang sudah diencerkan secara serial dicampurkan ke dalam medium agar yang masih cair (tetapi tidak terlalu panas) kemudian agar dibiarkan memadat dan selanjutnya diinokulasi dengan bakteri. Dibutuhkan enam cawan dan satu cawan untuk control positif tanpa antibakteri. Dengan metode ini, satu atau lebih bakteri terisolasi yang tercampur per cawan. Pada metode dilusi agar

diperlukan larutan antibakteri dengan kadar menurun yang dibuat menggunakan teknik pengenceran serial. Selanjutnya, diinkubasikan pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Setelah di inkubasi, cawan diamati serta dihitung pertumbuhan bakteri (Dzen *et al.*, 2010)

2.4.3 Metode difusi cakram

Metode difusi cakram dilakukan dengan menjenuhkan obat ke dalam kertas saring (kertas cakram). Kertas cakram yang mengandung obat tertentu diletakkan pada media perbenihan agar padat yang telah dicampur dengan bakteri yang diuji, kemudian diinkubasikan 37°C selama 18-24 jam. Selanjutnya diamati adanya zona hambat disekitar kertas cakram yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan bakteri. Apabila ada zona hambat yang cukup luas (sesuai dengan skala yang dipakai), maka menunjukkan bahwa antibakteri bekerja efektif, tetapi apabila tidak ada zona hambat menunjukkan bahwa bakteri resisten terhadap antibakteri tersebut (Dzen *et al.*, 2010)

Untuk mengevaluasi hasil uji kepekaan bahan antibakteri, apakah isolat bakteri sensitif atau resisten terhadap obat dapat dilakukan dua cara seperti berikut ini :

2.4.3.1 Cara Kirby Bauer

Membandingkan diameter area jernih (Zona hambatan) disekitar cakram dengan tabel standar yang dibuat oleh NCCLS (*National Committee for*

Clinical Laboratory Standard). Dengan tabel NCCLS dapat diketahui kriteria sensitif, sensitif-intermediet, atau resisten.

2.4.3.2. Cara Joan Stokes

Membandingkan radius zona hambatan yang terjadi antara bakteri kontrol yang sudah diketahui kepekaannya terhadap obat tersebut dengan *isolate* bakteri yang diuji. Pada cara Joan Stokes, prosedur uji kepekaan untuk bakteri kontrol dan bakteri uji dilakukan bersama-sama dalam satu piring agar (Dzen *et al.*, 2010).

